Aus dem Institut für Pharmakologie u. experimentelle Therapie
der Universität Breslau
Direktor: Professor Dr. O. Eichler

Versuche über die Wirkung peroraler Gaben von Coffein und v. chlorogensaurem Kali-Coffein auf Mineralausscheidung und Harnmenge

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der Zahnheilkunde
bei der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Karl Flohr
Zahnarzt

Breslau 1940
Druck: Hochschulverlag, Karl Vater, Breslau 5, Siebenhufener Straße 11/15

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.
1. Referent: Doz. Dr. Vollmer.
2. Referent: Prof. Dr. Eichler.
Dekan: Prof. Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter und Schwester in Dankbarkeit!

Die nachstehend mitgeteilten Untersuchungen sind ein Teil eines großen Arbeitsprogramms[1]), das sich in erster Linie mit den extrarenalen Faktoren der Purinkörperdiurese beschäftigt.

Die diuretische Wirkung der Purinkörper ist seit langem bekannt[2]). In zahlreichen Untersuchungen sind die möglichen Faktoren dieser Diurese bearbeitet worden. Dabei ist oft an die Bedeutung dieser Faktoren gedacht, eine systematische Bearbeitung derselben aber unterlassen worden. Allen Untersuchungen haftet der prinzipielle Fehler an, daß die Wirkung nur über Stunden, bestenfalls über einen Tag geprüft wurde. Diese Tatsache ist besonders deswegen verwunderlich, weil oft am Ende der Versuchsperioden die Veränderung der Salzausscheidung noch nicht abgeschlossen war.

Die über Jahre fortgesetzten Untersuchungen von Vollmer und Mitarbeitern haben unter anderem gezeigt, daß einmalige Coffeininjektionen die Wasser- und Mineralausscheidung über eine ganze Reihe von Tagen beeinflussen. Dabei unterstrichen zahlreiche Einzeltatsachen die vorwiegende Bedeutung extrarenaler Faktoren für das Zustandekommen dieser langanhaltenden Wirkungen. Erwähnt seien hier lediglich jahreszeitliche und geschlechtsbedingte Verschiedenheiten der Wirkung und die verschiedenartige Beeinflussung der einzelnen Mineralstoffe.

Diese Untersuchungen sollten nunmehr durch Prüfung der Wirkung peroraler Coffeingaben ergänzt werden. Dafür waren u. a. Versuche von Hindemith[3]) ausschlaggebend, nach denen am Zustandekommen der Coffeinwirkung auf

---

[1]) Vollmer und Mitarbeiter; Arch. exp. Path. und Pharm. **193**, 474, 484, 539 (1939) und **194**, 551, 573 (1940).

[2]) Literatur s. b. Eichler; Kaffee und Coffein, Springer, Berlin 1938, S. 135 ff.

[3]) Hindemith; Arch. exp. Path. u. Pharm. **193**, 587 (1939)

den Gasstoffwechsel die Höhe der Konzentrationswelle, d. h. die verschiedene Geschwindigkeit der Resorption bei subcutaner und bei peroraler Gabe beteiligt ist.

Weiterhin stellen diese Untersuchungen den Beginn eines neuen Arbeitsprogramms dar, das sich mit der Wirkung des Gesamtkaffees beschäftigen soll, um einmal an einem Beispiel die Bedeutung der Begleitstoffe der Drogen an der Gesamtwirkung zu erarbeiten. Den ersten Schritt dazu bildet der Vergleich der Wirkung des Coffeins und des chlorogensauren Kalicoffeins.

Methodik.

Die Versuche wurden mit der gleichen Methodik durchgeführt wie die vorangegangenen Untersuchungen. Eine eingehende Beschreibung und Begründung der Versuchsanlage und der einzelnen Methoden findet sich bei Vollmer[4]).

Diät: Hinsichtlich der Zusammensetzung des Futters hielten wir uns an Angaben von Miller[5]). Das Futter wurde folgendermaßen hergestellt: 18 g Salzgemisch, 90 g Casein, 10 g Trockenhefe, 372 g Stärke und 10 ccm Lebertran wurden sorgfältig im Mörser verrieben. Alsdann wurden 10 g Agar-Agar in 1100 ccm Wasser gerade aufgekocht und unter ständigem Umrühren dem Gemisch beigegeben. Durch Bearbeitung mit dem Pistill (20 Min.) und kräftiges Durchkneten (15 Min.) erhielten wir ein Gemenge von pastenartiger Konsistenz. Das Futter wurde im Eisschrank aufbewahrt. Der Trockensubstanzgehalt lag zwischen 29 bis 30 Prozent, so daß also eine weitere Wasserzufuhr sich erübrigte.

Das Salzgemisch enthielt reichliche Mengen der verschiedenen Mineralstoffe und wurde aus 40 Teilen NaCl, 62 Teilen $MgSO_4$, 41 Teilen Na_2HPO_4, 223 Teilen K_2HPO_4, 223 Teilen $Ca_2H_2(PO_4)_2 \cdot 4H_2O$, 57 Teilen Calcium lacticum, 27 Teilen Ferrum citricum und 224 Teilen Milchzucker hergestellt. Die Beimischung des letzteren erfolgte zum Zwecke der Trocknung des Salzgemisches*).

---

[4]) Vollmer; Arch. exp. Path. u. Pharm. **194**, 551 (1940).

[5]) Miller; J. Biol. Chem. **55**, 45 und 61 (1923).

*) Aus dem Milchzuckerzusatz erklärt sich die Menge von 18 g Salzgemisch gegenüber 13,5 g bei den früheren Untersuchungen.

Versuchsanordnung.

Für unsere Versuche wählten wir männliche Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 150 g. Diese wurden nüchtern in die Diuresekäfige eingesetzt und erhielten über die Versuchszeit 40 g Futter pro Tag. Zur Einstellung auf die Kost und zur Erzielung eines Gleichgewichtes in Mineralstoffwechsel wurden die Tiere etwa 10 Tage mit abgewogenen Futtermengen (40 g) vorgefüttert. Darauf folgte eine Vorperiode von mindestens 7 Tagen. Die Analysenwerte aus dieser Zeit dienten der Ermittlung der Normalwerte. Sie zeigten in allen Versuchsgruppen eine ausgeglichene Bilanz der drei geprüften Mineralstoffe. An die Vorperiode schloß sich die eigentliche Versuchsperiode an, zu deren Beginn einmalig Coffein subcutan bzw. per os oder chlorogensaures Kalicoffein per os verabfolgt wurde. Coffein wurde als Coffeinum purum in 1 prozentiger, chlorogensaures Kalicoffein in 3,5 prozentiger Lösung verabfolgt.

Die Tiere wurden wenigstens jeden zweiten Tag in neue Käfige umgesetzt, wobei Harnverluste nicht auftraten. Sie wurden zur Vermeidung von Harnverlusten nur zu Beginn und am Ende der Versuchsdauer gewogen. Die Gewichtszunahme von durchschnittlich 30 g zeigte, daß die Futtermenge völlig ausreichend war.

Chemische Methodik.

Die Untersuchung konnte sich auf die Prüfung der Ausscheidung im Harn beschränken, da die Normalwerte eine ausgeglichene Bilanz*) ergeben hatten und nach zahlreichen Analysen von Vollmer Coffein den Gehalt der Faeces an Mineralstoffen nicht beeinflußt.

Die Bestimmung des Chlors erfolgte in den Einzelharnen (Tagesharnen) nach Volhard unter Verwendung von n/50 Lösungen. Na und K wurden zumeist in den Einzelharnen, in einigen Versuchen in den Tagessammelharnen, zusammengehörender Tiergruppen untersucht. Kalium wurde nach Tisdall und Kramer durch Fällung als

*) Selbstverständlich unter Berücksichtigung des früher ermittelten ziemlich konstanten Mineralgehaltes der Faeces.

Kaliumhexanitrokobaltiat, Zerlegung desselben und Titration mit Kaliumpermanganat, Natrium gravimetrisch als Natriumuranylzinkacetat bestimmt.

Für die Bestimmung von Kalium und Natrium war es notwendig, die Harne zu veraschen. 10 ccm der auf 50 ccm verdünnten Harnmenge wurden in Reagenzgläsern aus Pyrexglas auf dem Wasserbade zur Trockene gedampft und dann auf dem Sandbad mit Salpetersäure und Perhydrol verascht. Die Asche wurde in 10 ccm einprozent. Salzsäure gelöst. Von dieser Lösung wurden für die Bestimmung des Kaliums $^1/_2$ ccm, für die des Natriums 4 ccm genommen. Vor der Na-Bestimmung wurde mit dünnem Ammoniak neutralisiert.

Auswertung.

Bei allen Versuchen wurde in bekannter Weise die Streuung der Mittelwerte, ferner die Streuung der Differenzen gegenüber dem Normalwert errechnet. In den Tabellen sind aus Gründen der Uebersichtlichkeit nur die Normalwerte und die Differenzen mit ihren Streuungen angegeben. Aus diesen Werten sind die Mittelwerte für die einzelnen Analysenarten und Versuchstage unschwer zu ermitteln. Die in den Tabellen angegebenen Streuungen der Differenzen zeigen eindeutig, ob die Differenzen Maßstäben der Statistik genügen, wie wir sie durchführen, auch innerhalb des Dreifachen ihrer Streuung liegende Differenzen für beweisend halten, wenn an aufeinanderfolgenden Tagen gleichsinnige Veränderungen auftreten. Die Berechtigung dazu wurde in einem großen Teil der vorangegangenen Untersuchungen mit Methoden der Wahrscheinlichkeitsrechnung sichergestellt. Werte, die innerhalb des einfachen ihrer Streuung liegen, sind bei der Auswertung (mit b bezeichnete Tabellen) nicht berücksichtigt.

Versuche.

I. Die Wirkung subcutaner Coffeininejktionen auf Harnmenge, Harnchlor, Harnkalium und Harnnatrium.

Obwohl die Wirkung subcutaner Inejktionen von Coffein in mehrjährigen Untersuchungen immer wieder geprüft worden war, wurden auch in der vorliegenden Arbeit zwei Versuchsgruppen von je vier Tieren angesetzt. Dabei war vor allem der Wunsch maßgebend, Vergleichs-

versuche an Tieren der gleichen Herkunft und der gleichen Versuchszeit für die Beurteilung der Wirkung peroraler Gaben zu besitzen.

Die bisherigen Untersuchungen hatten Unterschiede der Wirkung auf männlichen und weiblichen Kaninchen[6]) und in den Rattenversuchen jahreszeitliche Unterschiede ergeben. Diese Befunde hatten die Schlußfolgerung, daß es sich bei den langanhaltenden Veränderungen im wesentlichen um extrarenale Coffeinwirkungen handelt, besonders unterstrichen. Die Wahrscheinlichkeit des Zusammenspiels verschiedener Einzelfaktoren, die heute noch nicht übersehbar sind, läßt aber die Möglichkeit offen, daß bei im Prinzip gleichartiger Wirkung einmal Abweichungen von den bisherigen Beobachtungen auftreten können. Die dauernde Wiederholung der alten Versuche im Rahmen neuer Fragestellungen erschien daher wichtig.

Die Befunde sind in den Tabellen I a und I b zusammengefaßt, deren eingehende Besprechung sich erübrigt.

Bei der Betrachtung der Tabelle I b (Auswertung) ergibt sich eindeutig folgendes:

1. Die Veränderungen gehen weit über den dritten Tag, d. h. weit über die früher beschriebenen[7]) Wirkungen der Injektion an sich (Versuche mit destilliertem Wasser) hinaus.

2. Harnmenge, Harn-Cl, Harn-K und Harn-Na werden nicht gleichmäßig verändert. Verminderungen der Harnmenge, der Cl- und der Na-Ausscheidung am ersten Tag steht eine K-Vermehrung gegenüber. Während jenseits des dritten Tages Harnmenge, Harn-Na und Harn-Ka vorwiegend vermehrt ausgeschieden werden, finden sich beim Harn-Cl praktisch nur Senkungen.

Die grundsätzlichen Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen zeigen sich somit auch in den beiden neuen Versuchsgruppen völlig eindeutig. Sehr ausgesprochen ist auch hier die überschießende Ausscheidung von Basen.

Im Gegensatz zu den bisherigen Befunden stehen die Harnverminderung und Na-Vermehrung am ersten Tag und

---

[6]) Vollmer u. Grünig; Arch. exp. Path. u. Pharm. **193**, 593 (1939).

[7]) Vollmer u. Irmer; Arch. exp. Path. u. Pharm. **193**, 474 (1939).

die vorwiegend negative Wirkung auf das Harn-Cl, die zunächst nicht zu deuten sind. Die beiden Versuchsserien wurden in den Monaten November/Dezember 1939 durchgeführt, entsprechen somit den bisherigen Winterversuchen. Die Ergebnisse sind denen der alten Winterversuche auch insofern analog, als die Na-Ausscheidung überwiegend gesteigert ist, während Sommerversuche nur sehr starke Senkungen (bis zu 70 Proz.) erkennen lassen.

Die vorstehend geschilderten Befunde zeigen die Wichtigkeit der Kontrollversuche mit subcutaner Injektion. Sie bestätigen andererseits die in den zahlreichen älteren Versuchsserien erhobenen grundsätzlichen Feststellungen.

II. Die Wirkung einmaliger peroraler Gaben von Coffein auf Harnmenge, Harnchlor, Harnnatrium und Harnkalium.

Die Versuche mit peroraler Coffeingabe sind in verschiedener Hinsicht von Interesse. Einmal sind sie erforderlich als Vergleichsversuche zu den Experimenten mit chlorogensaurem Kalicoffein, deren Fortsetzung einmal das gesamte Problem der Begleitstoffe im Kaffeegetränk umfassen soll. Von Bedeutung ist aber in erster Linie ein anderer Gesichtspunkt. A. V. Hill und Hartree[8]), ferner Saslow[9]) haben gezeigt, daß Wärmebildung und O_2-Verbrauch des isolierten Froschmuskels über Stunden gesteigert werden, wenn der Muskel kurze Zeit in Coffeinlösungen bestimmter Konzentration eingetaucht wurde. Die Versuche von Hindemith über die Beeinflussung des Gasstoffwechsels der weißen Ratte führten am ganzen Tier zu der Schlußfolgerung, daß die Geschwindigkeit der Coffeinaufnahme, also die Höhe der Konzentrationswelle von ausschlaggebender Bedeutung für die Wirkung ist. Derartiges könnte auch hier eine Rolle spielen. Schließlich ist in diesen Versuchen die Wirkung der Injektion an sich ausgeschaltet, die bei subcutaner Zufuhr in Rechnung gestellt werden mußte.

Die Versuche dieses Abschnittes sind in den Tabellen II a und II b zusammengefaßt.

Von den Versuchen mit peroraler Zufuhr sollen zunächst die mit 5 mg/100 g durchgeführten besprochen

[8]) A. V. Hill u. Hartree; J. physiol. **58**, 441 (1924).

[9]) Saslow; Amer. J. Physiol. **119**, 396 (1937).

werden (Versuchsgruppen 1 und 2), weil diese Dosis der der neuen Injektionsversuche entspricht.

Harnmenge: Einer Senkung am ersten Tag folgen mäßige Steigerungen am 2.—7. Tag. Es ist also kein Unterschied gegenüber der Wirkung subcutaner Gaben festzustellen.

Harnchlor: Wie in den Injektionsversuchen, tritt keine Steigerung der Ausscheidung ein. Eine schöne Bestätigung der alten Versuche ergibt der Befund, daß der erste Tag praktisch keine Cl.-Senkung aufweist. Die Cl-Senkung, die in den meisten alten und in den beiden neuen Versuchsgruppen mit Injektion beobachtet wurde, war eindeutig als Wirkung der Injektion an sich aufzufassen.

Harnnatrium: Wie die Versuche des Abschnittes I ergaben die Versuche mit peroraler Zufuhr einen typisch wellenförmigen Verlauf der Wirkung, wobei die Steigerungen bei weitem überwiegen. Während in den alten Versuchen mit destilliertem Wasser die Injektion an sich eine Senkung des Harn-Na zur Folge hatte, vermehrt das Coffein sowohl bei peroraler als auch bei subcutaner Gabe die Na-Ausscheidung in dieser Zeit.

Harnkalium: Auch hinsichtlich der Ka-Ausscheidung ist kein Unterschied zu erkennen. Bei beiden Zuführungsarten sind wie in den alten Versuchen die stärkten Wirkungen bei der Ka-Ausscheidung zu finden.

Die vorstehend geschilderten Beobachtungen zeigen völlig eindeutig, daß die langanhaltende Beeinflussung der Wasser- und Salzausscheidung durch Coffein von der Art der Zufuhr wenigstens im Bereich nichttoxischer Dosen unabhängig ist.

Weiterhin wurden Versuche mit 10 und 20 mg/100 g angesetzt (Versuchsgruppen 3 und 4). Im Injektionsversuch (alte Arbeiten) bewirken 10 mg/100 g z. T. bereits negative Ausschläge, die auf eine beginnende toxische Wirkung schließen lassen. Die Beeinflussung der Harnmenge und der Mineralausscheidung durch Injektion von 20 mg/100 g konnte nie geprüft werden, da die Tiere nach dieser Dosis stets Durchfälle bekamen, tagelang nicht fraßen und zum Teil starben. Derartige Erscheinungen wurden bei peroraler Zufuhr nie beobachtet.

Die mit beiden Dosen gewonnenen Ergebnisse können zusammen besprochen werden. Bei der Harnmenge folgt der anfänglichen Senkung eine völlig eindeutige Steigerung vom dritten bis zum siebenten Tag. Am dritten und vierten Tag sind die Aenderungen offensichtlich stärker als in den Versuchen mit 5 mg. — Das Harn-Cl ist auch bei den höheren Dosen gesenkt. — Das Harn-Na verhält sich wie bei der Dosis 5 mg und wie in den Injektionsversuchen. Allerdings sind auch hier bei den höheren Dosen die Ausschläge stärker. Am vierten Tag ist an die Stelle einer Senkung eine beträchtliche Steigerung getreten.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim Harn-Ka. Während bei subcutaner Zufuhr die Steigerung der Dosis von 5 auf 10 mg bereits einzelne Zeichen der beginnenden toxischen Dosis bringt, bewirkt die Steigerung der Dosis auf 20 mg bei peroraler Zufuhr noch eine Zunahme der Wirkung. Diese verständliche Tatsache beeinträchtigte aber nicht die Feststellung, daß ein Unterschied zwischen der Wirkung subcutaner und peroraler Coffeingaben hinsichtlich der langanhaltenden Wirkungen auf den Wasser- und Salzstoffwechsel nicht besteht.

III. Die Wirkung einmaliger Gaben von chlorogensaurem Kalicoffein auf Harnmenge, Harnchlor, Harnnatrium und Harnkalium.

Bei der Untersuchung der Wirkung des chlorogensauren Kalicoffeins beschränkten wir uns auf die Prüfung der Dosis 16 mg/100 g, die der Coffeindosis 5 mg/100 g entspricht. Die Flüssigkeitszufuhr war dabei die gleiche wie bei der Verabfolgung von Coffein.

Die Ergebnisse der Versuche sind in den Tab. III a und III b zusammengefaßt.

Harnmenge: Es besteht kein Unterschied gegenüber den Versuchen mit peroraler Coffeingabe. Einer anfänglichen Senkung folgen mäßige Harnvermehrungen vom dritten bis siebenten Tag.

Harnchlor: Hier könnte ein gewisser Unterschied gegenüber den Versuchen mit Coffein in dem Sinne konstruiert werden, daß die Senkung der Chlorausscheidung jenseits des zweiten Tages ausbleibt. Die Geringfügigkeit der Steigerungen, die sich bei Zusammenfassung der Ergebnisse beider Versuchsgruppen für den dritten und

fünften Tag ergeben, lassen eine derartige Formulierung als unberechtigt erscheinen. Auch beim Harn-Cl ist somit keine Verschiedenheit der Wirkung des Coffeins und des chlorogensauren Kalicoffeins festzustellen.

Harnnatrium: Ganz besonders charakteristisch ist die Aehnlichkeit zwischen der Wirkung beider Substanzen beim Harn-Na. In beiden Fällen ist der Verlauf der Veränderungen wellenförmig und die Ausscheidung an fünf Tagen beträchtlich vermehrt.

Harnkalium: Lediglich beim Harn-Ka zeigen sich gewisse Unterschiede, die aber ebenfalls nicht von prinzipieller Bedeutung sind. Das chlorogensaure Kalicoffein bewirkt nur am zweiten und dritten Tag eine beträchtliche Vermehrung gegenüber einer beträchtlichen Steigerung an drei Tagen beim Coffein. Auch aus diesen Unterschieden kann keine Verschiedenartigkeit der Wirkung abgeleitet werden, da sich selbstverständlich nicht alle Tiergruppen völlig gleich verhalten. Das Gemeinsame an den alten und neuen Versuchen mit subcutanen Coffeingaben, den Versuchen mit peroraler Coffeinzufuhr und den Versuchen mit chlorogensaurem Kalicoffein ist die Tatsache, daß stets die Steigerung der Ka-Ausscheidung größer ist als die Veränderung der anderen untersuchten Faktoren.

Die geschilderten Versuche zeigen, daß hinsichtlich der von uns systematisch untersuchten Wirkung einmaliger Gaben über längere Zeit kein qualitativer Unterschied zwischen Coffein und chlorogensaurem Kalicoffein besteht. Das völlig eindeutige Ergebnis dieser Untersuchungen machte eine Prüfung der Wirkung weiterer Dosen überflüssig.

Zusammenfassung.

In langfristigen Bilanzversuchen wurde an Ratten die Wirkung peroraler und subcutaner Gaben von Coffein und peroraler Gaben von chlorogensaurem Kalicoffein auf Harnmenge, Harnchlor, Harnnatrium und Harnkalium geprüft. Dabei ergab sich folgendes:

1. Subcutane Gaben von Coffein bewirkten wie in zahlreichen vorangegangenen Versuchen Aenderungen über mehrere Tage. Vermehrungen der Harnmenge, des Harnnatriums und des Harnkaliums standen hier Verminderungen des Harnchlors gegenüber.

2. Bei peroraler Coffeinzufuhr fällt lediglich die starke Senkung der Chlorausscheidung fort, die am ersten Tage nach der Coffeininjektion beobachtet wird und eine Folge der Injektion an sich darstellt. Im Bereich nichttoxischer Dosen ist die Wirkung peroral verabfolgter oder subcutan injizierter Coffeingaben gleich.

3. Ebenso bestehen keine qualitativen Unterschiede zwischen der Wirkung des Coffeins und des chlorogensauren Kalicoffeins bei peroraler Verabfolgung.

4. Diese Feststellungen gelten zunächst nur für die von uns untersuchten langanhaltenden Coffeinwirkungen.

Tabelle I.

Wirkung subcutaner Coffeininjektionen auf Harnmenge, Harn-Cl., Harn-Na und Harn-Ka.

a) Befunde.

1. Harnmenge.

Versuchsgruppe	Normalwert	Zahl der Tiere	Coffein mg/100 g	Differenzen gegenüber Normalwerten 1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1	13,7±0,34[1])	4	5,0	−4,5±1,52	−2,4±2,07	+1,2±1,83	−0,4±0,90	−0,8±0,57	−0,1±1,16	−0,6±1,47
2	12,6±0,38[2])	4	5,0	−2,1±1,36	−0,3±2,23	+1,0±1,01	+1,9±0,81	+2,8±1,05	+2,0±1,36	+2,2±1,26

[1]) aus 49 Einzelwerten
[2]) aus 50 Einzelwerten

2. Chlorausscheidung.

1	0,52±0,02[1])	4	5,0	−0,22±0,07	−0,07±0,07	−0,05±0,07	−0,09±0,03	−0,09±0,04	—	−0,08±0,03
2	0,52±0,01[2])	4	5,0	−0,13±0,04	+0,03±0,08	+0,03±0,03	−0,07±0,04	+0,03±0,03	−0,03±0.08	−0,10±0,03

[1]) aus 25 Einzelwerten und 5 Sammelharne
[2]) aus 25 Einzelwerten und 5 Sammelharne

3. Kaliumausscheidung.

1	1,54±0,05*)	4	5,0	−0,26±0,09	+0,30±0,11	+0,04±0,10	+0,64±0,48	+0,07±0,16	+0,06±0,14	−0,15±0,08
2	1,57±0,06*)	4	5,0	−0,35±0,06	+1,55±1,40	+0,54±0,31	+0,64±0,33	+0,65±0,32	−0,07±0,09	+0,05±0,06

*) wie bei Cl

4. Natriumausscheidung.

1	0,50±0,01*)	4	5,0	+0,17±0,08	−0,29±0,05	+0,06±0,08	−0,02±0,06	+0,10±0,02	−0,01±0,04	+0,15±0,03
2	0,49±0,01*)	4	5,0	+0,05±0,04	−0,01±0,08	+0,14±0,05	+0,03±0,003	−0,15±0,03	+0,22±0,02	+0,12±0,01

*) wie bei Cl

Tabelle I.

Wirkung subcutaner Coffeininjektionen auf Harnmenge, Harn-Cl., Harn-Na und Harn-Ka.

b) Auswertung.

1. Harnmenge.

Versuchs-gruppe	Dosis mg/100 g	Änderungen in %						
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1	5,0	−32,9	−17,6	—	—	— 5,8	—	—
2	5,0	−16,2	—	—	+15,0	+22,2	+15,9	+17,4

2. Chlorausscheidung.

1	5,0	−42,3	−13,5	—	−17,3	−17,3	—	−15,4
2	5,0	−25,0	—	+ 5,8	−13,5	+ 5,8	—	−19,2

3. Kaliumausscheidung.

1	5,0	−16,9	+19,5	—	+41,5	—	—	— 9,7
2	5,0	−22,2	+98,7	+34,4	+40,8	+41,4	—	—

4. Natriumausscheidung.

1	5,0	+34,0	−58,0	—	—	+20,0	—	+30,0
2	5,0	+10,2	—	+28,6	+ 6,1	−30,0	+44,0	+24,5

Tabelle II.

Wirkung peroraler Coffeingaben auf Harnmenge, Harn-Cl., Harn-Na und Harn-Ka.

1. Harnmenge. a) Befunde.

Versuchsgruppe	Normalwert	Zahl der Tiere	Coffein mg/100g	Differenzen gegenüber Normalwerten 1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1	12,6±0,38[1])	5	5,0	—3,6±0,74	+1,1±0,83	+2,0±1,10	+0,8±1,26	+1,2±0,93	—0,3±1,22	—0,2±0,68
2	14,1±0,43[2])	5	5,0	—1,0±0,87	+1,7±1,62	+0,7±1,27	+2,7±1,07	+3,1±0,99	+2,2±1,25	+2,9±0,93
3	13,0±0,10[3])	5	10,0	—1,0±0,71	—1,5±1,02	+2,5±1,51	+2,9±1,33	+1,2±1,65	+1,5±0,89	+1,6±1,05
4	13,8±0,10[4])	5	20,0	—3,1±2,53	—0,4±3,02	+3,5±0,68	+5,0±0,58	+2,1±1,33	+2,0±0,75	+2,6±0,96

[1]) aus 50 Einzelwerten [2]) aus 49 Einzelwerten [3]) aus 45 Einzelwerten [4]) aus 50 Einzelwerten

2. Chlorausscheidung.

1	0,52±0,01[1])	5	5,0	—0,04±0,04	—0,15±0,06	—0,03±0,03	—0,07±0,06	—0,07±0,01	—0,04±0,05	—0,04±0,02
2	0,51±0,02[2])	5	5,0	+0,04±0,07	+0,05±0,06	+0,03±0,04	+0,04±0,04	+0,06±0,04	—0,01±0,04	—0,06±0,04
3	0,52±0,01[3])	5	10,0	—0,11±0,04	—0,21±0,07	+0,08±0,06	+0,02±0,04	—0,06±0,03	—	—0,02±0,02
4	0,52±0,02[4])	5	20,0	—0,06±0,07	—0,20±0,08	—0,04±0,05	+0,10±0,036	—0,06±0,04	—0,08±0,036	—0,03±0,036

[1]) und [2]) aus 25 Einzelwerten und 5 Sammelwerten [3]) und [4]) aus 25 Einzelwerten

3. Natriumausscheidung.

1	0,49±0,01[1])	5	5,0	+0,07±0,01	—0,13±0,07	+0,22±0,014	—0,04_0,03	+0,08±0,02	+0,01±0,04	+0,09±0,02
2	0,50±0,02[2])	5	5,0	+0,11±0 08	—0,01±0,02	+0,06±0.02	—	—0,07±0,044	+0,27±0,02	+0,17±0,046
3	0,49±0,01[3])	5	10,0	+0,27	—0,23	+0,20	+0,08	+0,14	+0,12	+0,24
4	0,50±0,02[4])	5	20,0	+0,34	—0,23	—0,03	+0,17	—0,03	+0,21	+0,20

[1])—[4]) wie bei Cl-Ausscheidung

4. Kaliumausscheidung.

1	1,57±0,06[1])	5	5,0	—0,53±0,08	+0,33±0,21	+0,04±0,09	+0,87±0,81	+0,13±0,12	—0,20±0,05	—0,09±0,26
2	1,54±0,05[2])	5	5,0	—0,28±0,05	+0,94±0,25	—0,04±0,07	+0,15±0,12	+0,87±0,24	+0,05±0,09	+0,06±0,15
3	1,57±0,06[3])	5	10,0	—0,43	+0,77	+0,71	+0,84	+0,44	+0,46	+0,44
4	1,56±0,08[4])	5	20,0	—0,72	—0,10	+0,44	+0,20	+0.13	—0,05	+0,08

[1])—[4]) wie bei bei Cl-Ausscheidung

Tabelle II.

Wirkung peroraler Coffeingaben auf Harnmenge, Harn-Cl., Harn-Na und Harn-Ka.

1. Harnmenge. b) Auswertung.

Versuchs-gruppe	Dosis mg/100 g	Änderungen in %						
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1	5,0	−28,7	+ 8,7	+15,9	—	+ 9,5	—	—
2	5,0	− 7,1	+12,1	—	+19,1	+22,0	+16,3	+20,6
3	10,0	− 8,5	−11,5	+19,2	+22,5	—	+11,5	+12,2
4	20,0	−22,4	—	+25,4	+36,2	+15,2	+14,4	+18,8
2. Chlorausscheidung.								
1	5,0	− 7,7	−28,8	− 5,8	−13,5	−13,5	− 7,7	− 7,7
2	5,0	—	—	—	+ 7,8	+11,8	—	−11,8
3	10,0	−21,2	−40,4	+17,3	—	−13,5	—	—
4	20,0	—	−38,5	—	+19,2	−13,5	−17,3	—
3. Natriumausscheidung.								
1	5,0	+14,3	−26,8	+44,9	− 8,2	+16,5	—	+18,3
2	5,0	+22,0	—	+12,0	—	+14,0	+54,0	+34,0
3	10,0	+57,0	−46,9	+40,8	+16,4	+28,5	+24,5	+48,9
4	20,0	+68,0	−46,0	− 6,0	+34,0	− 6,0	+42,0	+40,8
4. Kaliumausscheidung.								
1	5,0	−33,8	+21,0	—	+55,4	+ 8,3	—	—
2	5,0	−18,2	+61,0	—	+ 9,7	+56,5	—	—
3	10.0	−27,4	+49,0	+45,2	+53,5	+28,0	+29,5	+28,0
4	20,0	−46,1	− 6,4	+28,2	+12,8	+ 8,2	—	+ 5,1

Tabelle III. **Wirkung einmaliger Gaben von chlorogensaurem Kalicoffein auf Harnmenge, Harn-Cl., Harn-Na und Harn-Ka.**

a) Befunde.

1. Harnmenge.

Versuchsgruppe	Normalwert	Zahl der Tiere	Cl.K. Coffein mg/100 g	Differenzen gegenüber Normalwerten 1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7 Tag
1	14,1±0,43[1]	5	16,0	−1,9±1,10	+0,8±2,14	+2,8±1,33	+1,2±1,22	+1,6±1,41	+0,8±1,50	+0,3±1,56
2	13,7±0,34[2]	4	16,0	−0,8±1,22	−1,3±1,26	+1,8±2,14	+0,9±0,94	+1,7±0,94	+0,5±0,81	+2,8±1,27

[1]) aus 49 Einzelwerten
[2]) aus 45 Einzelwerten

2. Chlorausscheidung.

1	0,51±0,02[1]	5	16,0	−0,06±0,08	−0,08+0,13	−0,02+0,03	−0,08+0,03	+0,01±0,05	−0,02±0,02	+0,02±0,063
2	0,52±0,02[2]	4	16,0	+0,01±0,045	−0,13±0,08	+0,09±0,06	+0,04±0.07	+0,04±0,07	+0,02±0,063	−0,05±0,02

[1]) und [2]) aus 25 Einzelwerten und 5 Sammelharne

3. Natriumausscheidung.

1	0,50±0,02[1]	5	16,0	+0,12+0,02	−0,04±0,04	+0,11+0,07	+0,09+0,05	+0,02±0,05	+0,01±0.03	+0,09±0,05
2	0,50+0,01[2]	4	16,0	+0,14±0,05	−0,04+0,07	+0,08+0,014	−0,03±0,17	−0,02±0,03	+0,22±0,017	+0,08±0,02

[1]) und [2]) wie bei Cl-Ausscheidung.

4. Kaliumausscheidung.

1	1,58±0,10[1]	5	16,0	−0,37±0,11	+0,58±0,43	+0,40±0,28	−0,07±0,14	−0,08±0,14	−0,16±0,37	+ 0,19±0,14
2	1,54±0,05[2]	4	16,0	+0,21±0,05	−0,38±0,27	+0,81±0,95	−0,13±0,37	+ 0,19±0,15	− 0,19±0,09	+ 0,09±0,11

[1]) und [2]) wie bei Cl-Ausscheidung.

Tabelle III.

Wirkung einmaliger Gaben von chlorogensaurem Kalicoffein auf Harnmenge, Harn-Cl., Harn-Na und Harn-Ka.

b) Auswertung.

1. Harnmenge.

Versuchsgruppe	Dosis mg/100 g	Änderungen in % 1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1	16,0	−13,5	+ 5,7	+19,9	+ 8,5	+12,1	+ 5,7	—
2	16,0	— 5,8	— 9,5	+13,1	+ 6,5	+12,4	—	+20,4

2. Chlorausscheidung.

1	16,0	−11,8	−15,7	—	−15,7	—	—	—
2	16,0	—	−25,0	+17,3	+ 7,7	+ 7,7	—	— 9,6

3. Natriumausscheidung.

1	16,0	+24,0	— 8,0	+12,0	+18,0	—	—	+18,0
2	16,0	+28,0	— 8,0	+16,0	+ 6,0	—	+44,0	+16,0

4. Kaliumausscheidung.

1	16,0	−23,4	+36,7	+25,3	—	— 5,0	−10,1	+12,0
2	16,0	−13,7	+24,6	+52,5	— 8,4	+12,3	−12,3	+ 5,8

Lebenslauf

Am 7. November 1912 wurde ich als Sohn des am 17. November 1930 verstorbenen Kaufmanns Karl Flohr und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Rosenberger zu Frankenstein i. Schl. geboren. Nach vierjährigem Besuch der evangelischen Volksschule in Frankenstein wurde ich in die Sexta des Städt.-Kath. Gymnasiums daselbst überführt. Nach Ablegung meiner Reifeprüfung Ostern 1934 trat ich als Freiwilliger bei den 5 (Jäger) IR. 7 in Glatz ein. Nach Entlassung aus dem Heeresdienst im Oktober 1935, wandte ich mich dem Studium der Zahnheilkunde zu. Ich studierte in Breslau und legte 1937 das Physikum mit dem Prädikat „Gut" und 1939 das Staatsexamen ebenfalls mit dem Prädikat „Gut" ab. Seit 20. Januar 1940 bin ich zum Wehrdienst einberufen.

Karl Flohr